

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）

（成人型呼吸窮迫症候群（成人型呼吸促迫症候群））

平成18年11月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院分子内科学教授
酒井 文和	東京都立駒込病院放射線診療科医長
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科・アレルギー科教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター共同研究部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科助教授
土橋 邦生	群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科講師
福田 悠	日本医科大学解析人体病理学主任教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫 慶應義塾大学医学部長
市川 高義 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
岩田 誠 東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠 共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山 喬之 千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下 勝之 社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地 正克 財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※ 松本 和則 国際医療福祉大学教授
森田 寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）

英語名：ALI（acute lung injury）・ARDS（acute respiratory distress syndrome）
同義語：成人型呼吸窮迫症候群（成人型呼吸促迫症候群）

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

動脈血液中に酸素が取り込みにくくなり、急な息切れや呼吸困難こきゅうこんなんなどが出現する「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。
きゅうせいはいそんしょう きゅうせいこきゅうきゅうはくしょうこうぐん

主に抗がん剤、抗リウマチ薬、血液製剤などでみられることから、何らかのお薬を服用していて、または輸血していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「息が苦しい」、せき たん「咳・痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

1. 急性肺損傷 (ALI)・急性呼吸窮迫症候群 (急性呼吸促迫症候群) (ARDS) とは？

敗血症 (血液中に細菌などが入って増殖する状態) や肺炎などの経過中や、誤嚥 (食べ物などを飲み込む時に誤って気道に入ってしまうこと) や多発外傷 (体の複数の箇所に損傷を受けた状態) などの後に、急に息切れや呼吸困難が出現し、胸部の X 線写真で左右の肺に影 (浸潤影) がみられる病態を言います。動脈血液中の酸素分圧 (Pao₂) が低下し (低酸素血症)、その程度に応じて、ALI または ARDS と呼ばれます。

注) 同じような状態を示す病態に左心不全があり、しばしば判別 (鑑別) が困難なこともありますが、病態の発生メカニズムは全く異なります。

ALI あるいは ARDS の場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入だけでは改善は不十分で、人工呼吸器の装着を余儀なくされることも多く、予後の悪い病態です。

医薬品が関係する ALI または ARDS には、抗がん剤、抗リウマチ薬などによるもの、また、血液製剤によるものがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「息が苦しい」、「咳・痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」 場合で、医薬品を服用している、または輸血している場合には、放置せずに担当医師又は薬剤師に連絡をとり、ただちに受診してください。

また、輸血中もしくは輸血後数時間以内に上記と同様の症状を認めた場合にも、すみやかに医師又は看護師などに連絡してください。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

医薬品により好発時期は異なる。

輸血関連急性肺障害 (TRALI: transfusion related acute lung injury) は輸血中に発生するものもあり、輸血開始後 6 時間 (多くは 1~2 時間) 以内に発生することが多く、投与後早期に発生する^{1), 2)}。

肺癌の分子標的薬ゲフィチニブでは 4 週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発生率および転帰死亡の発生率が 6 週以降より高い^{3), 4)}。ゲフィチニブの急性肺障害、間質性肺炎はどの時期でも発生があり得るが、投与開始後 4 週間までは入院に準ずる嚴重な経過観察が必要とされる。

抗不整脈薬のアミオダロンの肺障害は、投与後 1 ヶ月以降から 2~3 年に発生することが多い⁵⁾。

一般的に医薬品投与後いかなる時期でも ALI/ARDS が発生する可能性があり、肺障害発生時には医薬品が原因である可能性を検討すべきである。特に新たな医薬品の投与開始後早期には慎重な経過観察が必要である。

(2) 患者側のリスク

基礎疾患として間質性肺炎がある場合は、ALI/ARDS が発生しやすい^{6), 7), 8)}。間質性肺炎がある場合は、抗悪性腫瘍薬のゲムシタビン、イリノテカン、アムルビシンは使用が禁忌とされ、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンは慎重投与とされている⁹⁾。分子標的薬のゲフィチニブや抗リウマチ薬のレフルノミドも間質性肺炎において慎重投与とされている⁹⁾。呼吸機能低下症例でも肺障害が発生しやすい^{6), 7), 8)}。医薬品によるが、喫煙により発生のリスクが増加することがある (アスピリン¹⁰⁾、ゲフィチニブ³⁾ など)。ゲフィチニブに関して、男性の症例、PS (performance status) 2 以上の症例で、急性肺障害、間質性肺炎による死亡率が高くなるとの報告がある³⁾。ゲフィチニブでは欧米人で ALI/ARDS の発生が低頻度であり、人種差がある可能性が指摘されている⁸⁾。

(3) 投薬上のリスク因子

悪性腫瘍の場合、放射線療法との併用または放射線療法終了後早期の抗悪性腫瘍薬投与で ALI/ARDS の発生のリスクが増加する^{6), 7), 8)}。ゲムシタビンは放射線療法との併用は禁忌とされている⁹⁾。また、単独の投与より、多剤併用投与でリスクが増加すると考えられる^{6), 7), 8)}。ALI/ARDS については、血中濃度がある一定の値を超えると発生しやすい医薬品（アスピリン：30 mg/dL 以上¹⁰⁾ など）、一日の投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品（アミオダロン：400 mg/day 以上⁵⁾ など）、累積投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品（ブスルファン：500 mg 以上¹¹⁾ など）がある。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難、発熱、易疲労感などから疑うが、初期症状は非特異的である。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

肺拡散能 (DLco) の経時的な測定が早期発見に有用であるとする報告がある^{6), 7), 8)}。酸素飽和度 (Spo₂)、動脈血酸素分圧 (Pao₂)、肺胞気・動脈血ガス分圧較差 (A-aDo₂) の定期的な測定も有用であると考えられる。

リスクが高い症例の定期的な胸部 X 線写真、症状がある症例に対する胸部 X 線写真は重要である。胸部 X 線写真で正常に見えても、胸部 CT、特に高分解能 CT (HRCT) で陰影を検出できる場合があるので、肺障害の発生が疑われたら HRCT を積極的に施行する^{6), 7), 8)}。荷重の影響との鑑別に腹臥位 HRCT が有用な場合がある。

採血検査では、炎症の指標として白血球数、赤沈、CRP、肺障害の指標として非特異的であるが LDH、アレルギーの指標として好酸球数と IgE、間質性肺炎の指標として KL-6 と SP-D が有用である¹²⁾。上記の各種指標を医薬品の投与前と投与後に定期的に、特に早期は頻回に検査することが望ましい。

2. 副作用の概念

急性肺損傷 (ALI)・急性呼吸窮迫症候群 (急性呼吸促迫症候群) (ARDS) とは、敗血症、肺炎などの経過中や誤嚥、多発外傷などの後に、急性に息切れ・

呼吸困難が出現し、胸部X線写真で左右の肺に影（浸潤影）がみられる病態をいう。動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）が低下し（低酸素血症）、その程度に応じて、ALIまたはARDSと呼ばれる。この場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入のみでは改善は不十分で、人工呼吸器の装着を余儀なくされ、また治療が有効でないことも多く、死亡率が約40%と予後の悪い病態である。

（1）自覚症状

咳嗽、喀痰、発熱、呼吸困難、易疲労感などがあるが、非特異的である。

（2）身体所見

頻呼吸、胸部の聴診での捻髪音や水泡音の聴取などがある。

（3）臨床検査所見

酸素化およびガス交換の状態を反映する指標として Spo_2 と PaO_2 の低下、 A-aDo_2 の開大を認める。呼吸機能検査では DLco の低下を認め、障害が進行した症例では肺活量(VC)が低下する^{6), 7), 8)}。血液検査では、炎症の指標として白血球数の増加、赤沈およびCRPの上昇、肺障害の指標として非特異的であるがLDHの上昇、アレルギーの指標として好酸球の増加、IgEの上昇、間質性肺炎の指標としてKL-6とSP-Dの上昇を認める¹²⁾。

（4）画像検査所見

医薬品による肺障害では種々の陰影を呈するが、ALI/ARDSとなった症例では胸部X線写真、または胸部CTで両側びまん性に浸潤影またはスリガラス陰影を呈する^{6), 7), 8)}。アミオダロンではヨードを含むため、胸部CTで高い吸収値を示す浸潤影を認める⁵⁾。

（5）病理検査所見

ALI/ARDSの病理組織像は、肺水腫またはびまん性肺胞傷害(DAD: diffuse alveolar damage)を呈する。DADの基本的組織像^{13), 14), 15), 16)}は、発症後約1週間を境に浸出期と増殖期に分けられる。初期は高度な肺胞上皮傷害、内皮傷害により肺胞上皮の壊死、アポトーシスが起こり、肺胞上皮—毛細血管の

バリアが破綻し、肺胞腔内に上皮細胞崩壊物と高濃度の血漿成分の浸出が加わり、硝子膜が形成される。発症後 1 週間が経過すると、間質の線維芽細胞の活性化と、肺胞腔内の線維芽細胞の増殖が起こる。線維芽細胞は細胞外基質を豊富に産生し、改善されない場合は、肺泡道以下の末梢気腔の虚脱、肺泡道領域の膠原線維の沈着が起こる。

(6) 発生機序

医薬品投与によって生成される活性酸素による傷害、細胞毒性がある医薬品による直接的な肺泡毛細血管内皮細胞傷害、細胞内へのリン脂質の蓄積、免疫学的な機序による傷害などが、発生の機序として考えられている^{6), 7)}。

(7) 医薬品ごとの特徴

抗悪性腫瘍薬は直接的な細胞傷害を生じることが多い。ニトロフラントインなどの慢性的な投与で、活性酸素による傷害が生じる^{6), 7)}。アミオダロンなどの陽イオン性の医薬品で、細胞内のリン脂質の蓄積による傷害が生じる⁵⁾。輸血関連急性肺障害(TRALI)では、供血者とくに多産の女性の供血者の抗白血球抗体に受血者の白血球が反応するタイプのもものが 90%であるとされている^{1), 2)}。

(8) 副作用発現頻度⁹⁾

抗悪性腫瘍薬および分子標的薬ではブレオマイシン 10.2%、ゲフィチニブ 5.81%、ビノレルビン 2.45%、アムルビシン 2.20%、ゲムシタビン 1.50% とする報告がある。個々の医薬品の投与の実数を正確に把握することは困難であるため、肺障害の発生頻度も正確に把握することが困難である。

3. 副作用の判別基準

胸部 X 線写真または胸部 CT で両側の air space consolidation (肺胞性浸潤影) あるいはスリガラス影を認め、心原性肺水腫であることが否定され、動脈血酸素分圧/吸気酸素濃度 (P_{aO_2}/F_{iO_2}) 300mmHg 以下で ALI、そのうち P_{aO_2}/F_{iO_2} 200mmHg 以下の場合に ARDS と診断する^{6), 7), 8), 17)}。

医薬品以外の原因を否定するには、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は参考

になるが、偽陽性、偽陰性があるので、結果の解釈は慎重にすべきである⁸⁾。

医薬品の中止による改善、再投与による肺障害の再現が確実な診断であるが、再投与試験(チャレンジ試験)により重篤となる危険性があり禁忌である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

抗悪性腫瘍薬の場合は、悪性腫瘍の進行、特に癌性リンパ管症を判別(鑑別)する。また骨髄抑制があった場合には、日和見感染症が鑑別に挙がる。

膠原病などに対して免疫抑制薬が投与されている場合は、日和見感染症や、原疾患による間質性肺炎の増悪が鑑別に挙がる。

これらの鑑別には、各種日和見感染症の抗原・抗体や PCR、喀痰の培養と細胞診、腫瘍マーカー、自己抗体の測定などが診断の補助になる。可能なら気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄(BAL: bronchoalveolar lavage)と経気管支肺生検(TBLB: trans bronchial lung biopsy)を施行することが望ましいが、呼吸不全のため施行できないこともある。人工呼吸器による呼吸管理が施行された症例では、人工呼吸器を使用したまま BAL を行うことも検討する。

左心不全による急性肺水腫との鑑別が必要な場合もあるが、臨床徴候、心臓超音波検査、血液検査での BNP 値が参考になる。心疾患がある症例の不整脈に対して投与されたアミオダロンによる肺障害と左心室不全との鑑別には Ga シンチが有用である^{5), 6)}。

5. 治療方法

原因と考えられる医薬品の投与を中止することが重要である^{7), 8), 15)}。

ALI/ARDS にまで肺損傷が進展した症例においては、副腎皮質ステロイドの投与も必要となる。メチルプレドニゾロン 1000 mg を 3 日間投与(ステロイドパルス療法)し、その後プレドニゾロン 1 mg/kg を投与する^{7), 8), 17)}。肺損傷の改善が不十分であれば、メチルプレドニゾロンのステロイドパルス療法を繰り返す。ステロイド抵抗例に対しては、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用も考慮するが、免疫抑制薬による薬剤性肺障害の報告がある¹⁷⁾ので慎重に検討する。またステロイド抵抗例に対しては、PMX-F(polymyxin B-immobilized fiber)を用いた血液浄化療法¹⁷⁾や PMMA(polymethyl methacrylate)膜による持続的血液濾過透析(CHDF: continuous

hemodiafiltration)¹⁷⁾も検討してもよいと考えられる。

6. 典型的症例概要

【症例 1】80 歳代の男性

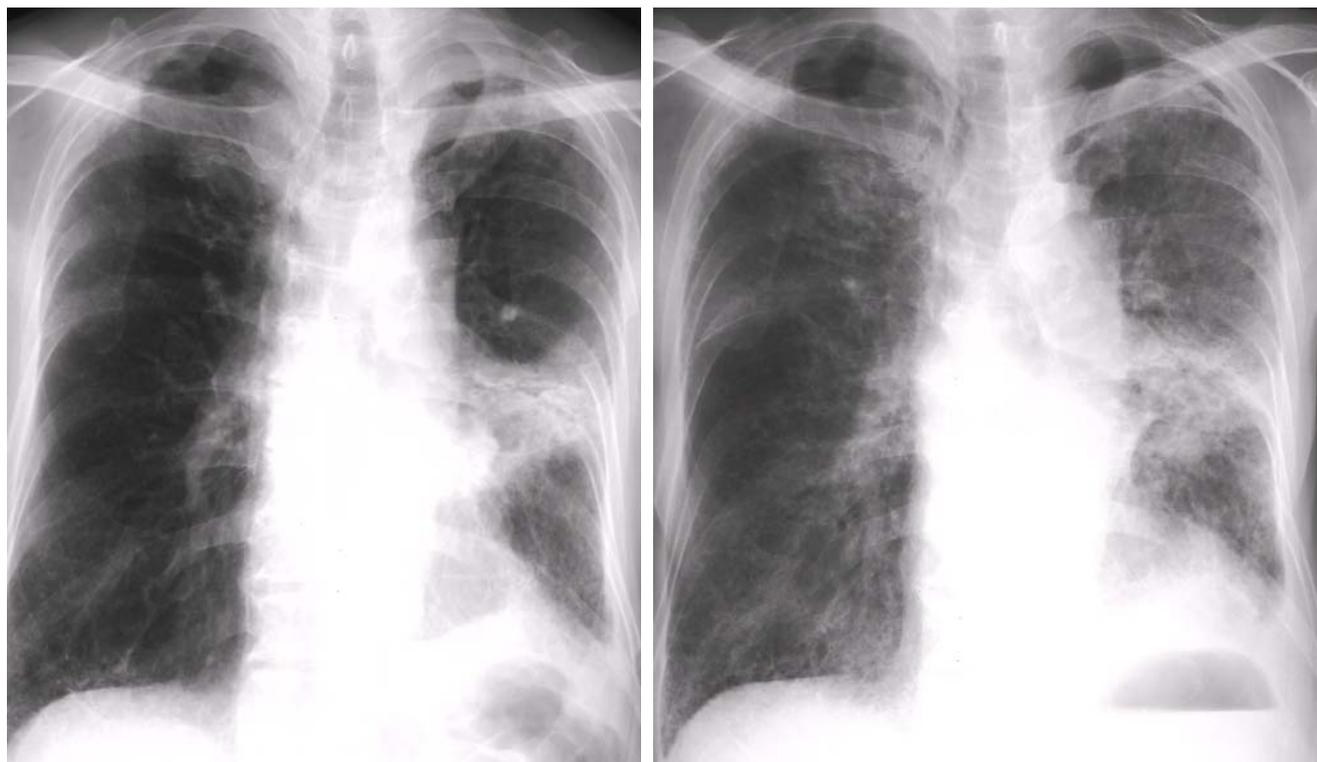
7 年前に高血圧を指摘され、降圧薬を内服中である。喫煙歴は 15 本/日 × 67 年間。2001 年 5 月頃より体重減少がみられ、9 月に胸部 X 線写真で左中肺野に異常陰影を指摘され、検査・加療目的で 9 月に入院した。超音波下経皮的生検で肺扁平上皮癌と診断。病期分類では cT2N1M0、stage IIB で、heavy smoker、間質性肺炎、陳旧性肺結核、腎機能低下 (24hrCcr. 38) であり、治療として放射線療法を選択した。胸部照射 60Gy を施行し治療効果は partial response (PR) であり、退院となった。

外来通院中に腫瘍が再増大し、2002 年 8 月よりゲフィチニブの服用を開始した。しかし下痢による消化器症状が強く服用 18 日目にはゲフィチニブの服用を中止していた。服用中止 2 日目に朝方のトイレ歩行後に呼吸困難を自覚し、服用中止 3 日目には呼吸困難が増悪し意識障害もみられ、救急車で来院し入院となった。

入院時の検査所見は、WBC 10,800 / μ L (neut 87%、eos 1%、lymph 10%、mono 2%)、RBC 264×10^4 / μ L、Hb 7.6 g/dL、PLT 246×10^3 / μ L、TP 4.7 g/dL、Alb 2.7 g/dL、AST 246 IU/L、ALT 245 IU/L、LDH 1408 IU/L、BUN 47 mg/dL、Cr 1.4 mg/dL、CRP 17.2 mg/dL、動脈血液ガス分析は酸素 3L の吸入下で pH 7.319、Pao₂ 74.0 Torr、Paco₂ 50.0 Torr、HCO₃⁻ 25.0 mmol/L、Sao₂ 91.5% であり、低酸素血症を伴う多臓器障害が考えられた。また肺障害のパラメーターである血清 KL-6 は、770 U/mL から 1,488 U/mL へと、SP-D は 362 ng/mL から 705 ng/mL (いずれも 7 月上旬、服用中止 3 日目の採血結果) へとゲフィチニブの投与後に急激な上昇を示した。ゲフィチニブ投与前後の胸部 X 線写真と CT 画像を図 1 と図 2 に示したが、投与前は正常と考えられた肺野を含めて、投与後には両側の全肺野にびまん性のスリガラス陰影が拡がっていた。ステロイドパルス療法を施行するも、呼吸不全が進行し入院 3 日目に死亡した。剖検により得られた肺の病理組織では、右上葉肺にはびまん性肺胞障害 (DAD) の浸出期 (図 3A)、左上葉肺には DAD の増殖期 (図 3B) が主にみられた。また両側下葉には蜂巣肺病変が散在していた。当症例は、肺線維症が既存にあり、ゲフィチニブによる肺障害を来したものである。病的には DAD が局所的にかつ経時的に発症したものと判断される。ゲフィチニブ

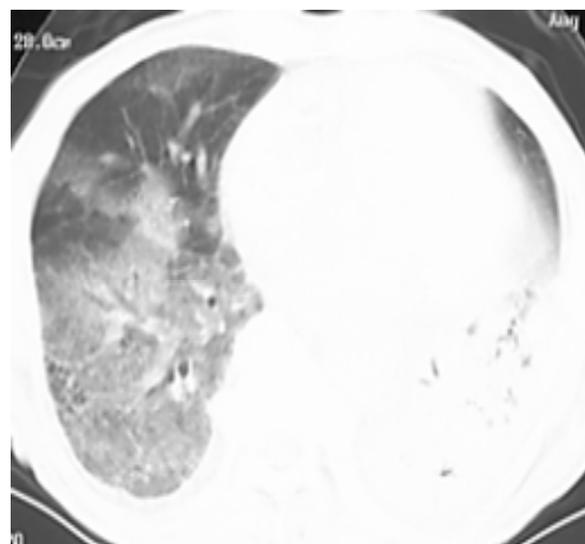
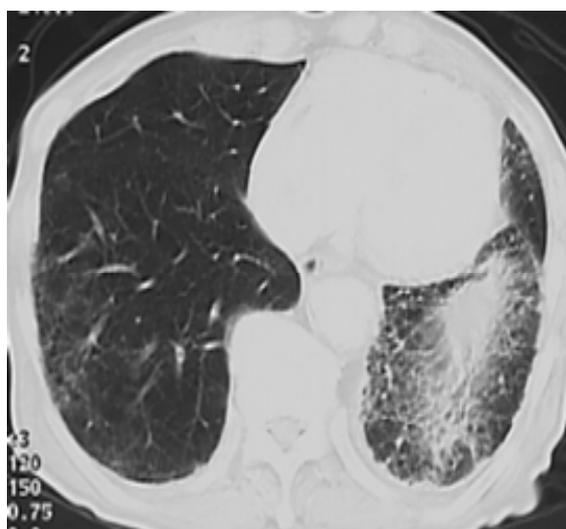
による肺障害は、重篤な例はDADが本態であるが、当症例のように臨床像は
かならずしも典型的な急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を示さず、画像的にも間質
性肺炎的なものがみられることも多い。

図1. 症例1の胸部エックス線写真所見



(A) ゲフィチニブ投与前 (B) ゲフィチニブ投与20日後

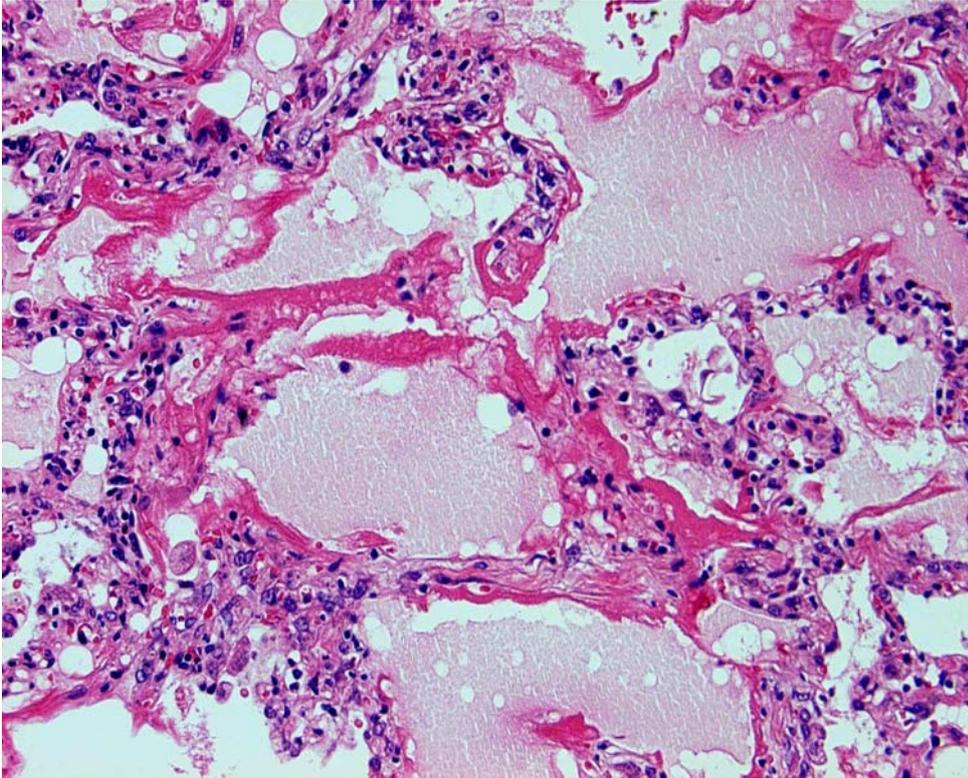
図2. 症例1の胸部CT所見



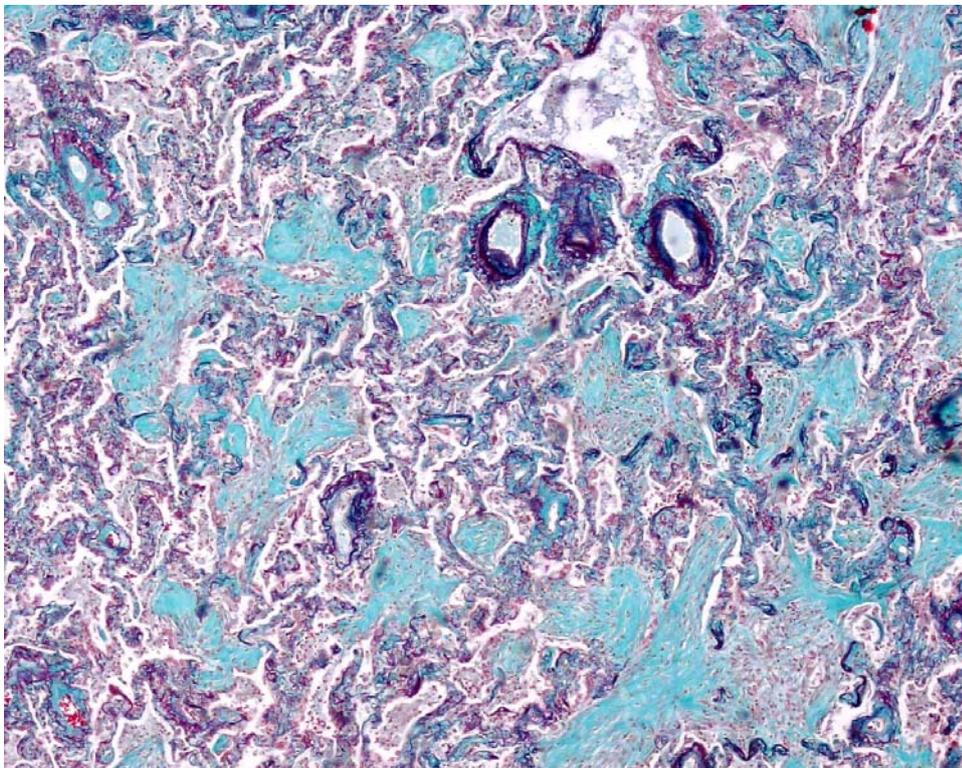
(A) ゲフィチニブ投与前

(B) ゲフィチニブ投与20日後

図 3. 症例 1 の剖検肺組織所見



(A) 右上葉肺



(B) 左上葉肺

【症例 2】

70 歳代の女性

乳癌の再発肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移に対してドセタキセル+ゲムシタビン¹⁹⁾の化学療法に G-CSF も併用され治療中であった。

入院 5 日前より呼吸困難を自覚していた。4 年前に乳癌で右乳房切除術を施行され、術後局所に放射線療法を施行された。手術の 2 年後に肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移が再発し、シクロホスファミド+ミトキサントロン+5-フルオロウラシル (5-FU) の化学療法を施行され部分寛解となった。5 ヶ月前に腫瘍が再度増大し、ドセタキセル 75 mg/m², day 1+ゲムシタビン 800 mg/m², days 1 and 8 を 3 週間ごとに投与する二次化学療法を開始した。2 コース目にグレード 3 の好中球減少を認めたため、両薬剤の量を 25%減量し、day 8 のゲムシタビンは中止し、day 5 から day 10 まで G-CSF を併用し、2 コース目と 3 コース目を施行した。両コースとも薬剤投与 1 週間後に咳嗽、軽度の胸部不快感、微熱を認めていた。入院の 2 週間前に 4 コース目の化学療法が施行された。入院 5 日前、第 4 コースの 10 日目に、激しい咳嗽と呼吸困難を自覚し徐々に悪化した。

入院時に体温 37.3°C、血圧 120/70 mmHg、脈拍 90/分、呼吸数 36/分であった。両肺野で広範に吸気時に断続性ラ音を聴取したが、頸静脈怒張や下腿の浮腫などの心不全を示唆する所見は認めなかった。鎖骨上窩リンパ節は縮小し、肝は触知しなかった。動脈血液ガスでは Pao₂ 37.4 mmHg、Paco₂ 37.2 mmHg、pH 7.4、HCO₃⁻ 25 mmol/L、Sao₂ 77%と著明な低酸素血症を認め、胸部 X 線写真では両側びまん性の浸潤影を認めた。心電図は洞性頻脈で心エコーでは左室の機能は良好で、駆出率は 70%、左室拡張末期径は 41 mm と正常であった。WBC 8,000/μL、Hb 12.2 g/L、Plt 12.6×10⁴/μL、LDH 500 IU/L でその他の生化学検査値はほぼ正常であった。CA15-3 は 60 U/mL から 48 U/mL へ低下していた。喀痰の細菌、抗酸菌の塗抹および培養検査、血液培養、各種日和見感染症の血清学的検査結果は陰性であった。呼吸状態が不良のため気管支鏡検査は施行できなかった。

薬剤による ALI/ARDS と考え、プレドニゾロン 50 mg を 1 日 2 回点滴し、利尿薬フロセミド 20 mg を静注した。第 2 病日には臨床症状が改善し、第 3 病日には胸部 X 線写真の浸潤影が改善した。プレドニゾロンは漸減し、第 13

病日に動脈血液ガスで P_{aO_2} 76.8 mmHg、 P_{aCO_2} 36.0 mmHg、pH 7.39、 HCO_3^- 23 mmol/L、 S_{aO_2} 90.5%まで改善し退院した。

図4. 入院時胸部X線写真



7.その他早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 輸血関連急性肺障害 (TRALI) について²⁰⁾

TRALI は、輸血中あるいは輸血後 6 時間以内（多くは 1~2 時間以内）に起こる重篤な非溶血性輸血副作用である。その本態は非心原性肺水腫であり、ALI/ARDS の基礎疾患となりうる病態である。臨床症状及び検査所見では、呼吸困難、低酸素血症、胸部 X 線写真上の両側肺水腫影のほか、発熱、血圧低下を伴うこともある。発症要因に関しては、輸血の血液中あるいは患者の血液中に存在する抗白血球抗体が病態に関与している可能性があり、その他製剤中の脂質の関与も示唆されている。臨床の現場で TRALI の認知度が低いことや発症が亜急性であることから、見過ごされている症例も多いと推測さ

れる。TRALI の場合には、心不全の治療に有効な利尿剤はかえって状態を悪化させることもあるため、治療に際しては、輸血の過負荷による心不全 (volume overload) との鑑別は特に重要である。

TRALI の治療に特異的なものはないが、酸素療法、人工呼吸管理を含めて早期より適切な全身管理を行う必要がある。なお、当該疾患が疑われた場合は、血漿中の抗顆粒球抗体や抗 HLA 抗体の有無について検討する。

(2) 急性間質性肺炎 (AIP) と ALI/ARDS との鑑別

原因が不明である特発性間質性肺炎 (IIPs) の中に急性に発症する急性間質性肺炎²¹⁾と呼ばれる病態がある。薬剤性肺障害の中にも AIP と類似の病態を呈する場合がある。AIP は、別名、idiopathic ARDS とも呼ばれ、ALI/ARDS との鑑別が困難な事が多いが、鑑別点として以下が挙げられる。

ALI/ARDS :

- ・ 両側胸水を認めることがある。
- ・ 胸部で水泡音を聴取する。
- ・ 気管支肺胞洗浄液(BALF)で好中球の割合が高い。

AIP :

- ・ 胸部で捻髪音を聴取する。
- ・ 比較的早期から牽引性気管支拡張像を認める²²⁾。
- ・ 気管支肺胞洗浄液(BALF)でしばしばリンパ球の割合が高い²¹⁾。

(3) ALI/ARDS の疾患感受性

最近、angiotensin converting enzyme (ACE)の I/D 遺伝子多型が ALI/ARDS の発症・重症化に関係していると報告²³⁾された。Insertion (I) 、deletion (D) アリルは、各々、ACE 活性を低下、上昇させる。ACE 活性の上昇は angiotensin II の活性を高め、肺血管の収縮やリモデリングを惹起すると考えられている。ARDS96 症例を ICU 入室の非 ARDS 症例、健康人などと比較検討した結果、DD 型では ARDS を発症する頻度が高く、予後が不良であった。今後もこの方面の研究の発展が望まれる。

8. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al : Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 101: 454-462 (2003)
- 2) Kopko PM : Transfusion-related acute lung injury. *Brit J Haematol*. 105: 322-329 (1999)
- 3) 吉田茂 : ゲフィチニブ プロスペクティブ調査 (特別調査) 結果報告 医薬ジャーナル 41: 140-157 (2005)
- 4) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. : Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 361: 137-139 (2003)
- 5) Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, et al. : Amiodarone pulmonary toxicity: A multidisciplinary review of current status. *South Med J*. 86: 67-77 (1993)
- 6) Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. : Pulmonary Disease Caused by Toxins, Drugs, and Irradiation: Drugs. In: Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2537-2583 (1999)
- 7) Limper AH. : Drug-Induced Pulmonary Disease. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: 1888-1912 (2005)
- 8) 吉澤靖之 編 : 薬剤による呼吸器障害 東京 克誠堂出版 (2005)
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>)
- 10) Heffner JE, Sahn SA : Salicylate-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 95: 405-409 (1981)
- 11) Cooper JAD, White DA, Matthay RA, et al : Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis*. 133: 321-340 (1986)
- 12) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al : Circulating KL-6 levels in patients with drug-induced pneumonitis. *Thorax*. 58: 872-875 (2003)
- 13) Meyers JL. : Pathology of Drug-induced Lung Disorders. In: Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. 3rd ed. W.B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia: 81-111 (1997)
- 14) Flieder DB, Travis WD. : Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 25: 37-45 (2004)
- 15) Limper AH. : Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 25: 53-64 (2004)
- 16) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al : The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126:171-182 (1987)
- 17) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 編 : ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 秀潤社(2005)
- 18) Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. : Lung toxicity with cyclophosphamide use: Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 154: 1851-1856 (1996)
- 19) Briasoulis E, Froudarakis M, Milionis HJ, et al : Chemotherapy-induced noncardiogenic pulmonary

edema related gemcitabine plus docetaxel combined with granulocyte colony-stimulating factor support. *Respiration*. 67: 680-683 (2000)

- 20) 「血液製剤の使用にあたって」(第3版)、輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針、VIII 輸血(輸血用血液)に伴う副作用・合併症と対策 12) (1) 即時型 じほう: p15 (2005)
- 21) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 165: 277-304 (2002)
- 22) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al. : Acute interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology*. 211: 859-863 (1999)
- 23) Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. : Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 166: 646-650 (2002)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 9.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	急性呼吸窮迫症候群	塩酸ゲムシタビン	6
		塩酸シプロフロキサシン	5
		タクロリムス水和物	4
		人赤血球濃厚液（放射線照射）	3
		アスピリン	3
		リツキシマブ（遺伝子組換え）	3
		シクロスポリン	3
		メロキシカム	3
		メトトレキサート	3
		パクリタキセル	3
	その他	35	
		合計	71
	輸血関連急性肺障害	人赤血球濃厚液	11
		人血小板濃厚液（放射線照射）	11
		人赤血球濃厚液（放射線照射）	6
人全血液		1	
人血小板濃厚液		1	
	合計	30	

平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計)	急性呼吸窮迫症候群	塩酸ゲムシタビン	6
		メトトレキサート	2
		フィルグラスチム (遺伝子組換え)	2
		ドセタキセル水和物	2
		シタラビン	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		ゲフィチニブ	2
		硫酸ビンデシン	1
		クエン酸マグネシウム	1
		シクロスポリン	1
		その他	27
	合計	48	
	輸血関連急性肺障害	人赤血球濃厚液 (放射線照射)	19
		人血小板濃厚液 (放射線照射)	17
		人赤血球濃厚液	9
		新鮮凍結人血漿	3
		人血小板濃厚液	1
		合計	49

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考 2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 における主な関連用語一覧
日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
【肺損傷】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 肺損傷	Lung injury
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 胸郭への開放創のない肺挫傷 胸郭への開放創のない肺裂傷 胸郭開放性損傷を伴わない詳細不明の肺損傷 肺挫傷 肺損傷 肺損傷、胸内開放創の記載のないもの 肺損傷 NOS	Contusion of lung without open wound into thorax Laceration of lung without open wound into thorax Unspecified injury of lung without open wound into thorax Contusion pulmonary Lung injury Lung injury, without mention of open wound into thorax Lung injury NOS
【急性呼吸窮迫症候群】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ARDS ショック肺 急性呼吸窮迫症候群 成人 RDS 成人サーファクタント欠乏症候群 成人呼吸窮迫症候群	ARDS Shock lung Acute respiratory distress syndrome Adult RDS Surfactant deficiency syndrome adult Adult respiratory distress syndrome
【輸血関連急性肺障害】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 輸血関連急性肺障害	Transfusion-related acute lung injury
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 輸血関連急性肺障害	Transfusion-related acute lung injury